

## ПОЛНОГЕНОМНОЕ СЕКВЕНИРОВАНИЕ ШТАММОВ *M. TUBERCULOSIS*, УСТОЙЧИВЫХ К БЕДАКВИЛИНУ И ДЕЛАМАНИДУ

Сайфутдинова Зайниддин Асамутдиновича<sup>1</sup>

Парпиева Наргиза Нусратовна<sup>2</sup>

**Кафедра Микробиологии, иммунологии и основы молекулярной генетики<sup>1</sup>  
 директор республиканского научно-практического медицинского центра  
 фтизиатрии и пульмонологии, главный фтизиатр республики, зав кафедры  
 фтизиатрии ТМА, доктор мед наук, профессор<sup>2</sup>  
<https://doi.org/10.5281/zenodo.15475807>**

### Аннотация

Целью настоящей работы стало изучение молекулярных механизмов лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* к бедаквилину и деламамиду с применением полногеномного секвенирования. В исследование включены 350 штаммов, выделенных от пациентов с мультирезистентным туберкулезом. Генетический анализ позволил выявить ключевые мутации в генах Rv0678, *atpE*, *ddn* и *fbtC*. Проведен филогенетический анализ с определением генотипов. Установлены географические особенности распределения мутаций. Полученные данные позволяют точнее определять устойчивые формы туберкулеза и оптимизировать терапевтическую тактику. Результаты исследования подчеркивают значимость применения NGS как инструмента быстрой молекулярной диагностики при XDR-ТБ.

**Ключевые слова:** *Mycobacterium tuberculosis*, бедаквилин, деламамид, полногеномное секвенирование, Rv0678, *ddn*, лекарственная устойчивость, туберкулез.

### Актуальность

Устойчивость *M. tuberculosis* к новейшим противотуберкулезным средствам — бедаквилину и деламамиду — представляет собой серьезный вызов современной фтизиатрии. Несмотря на высокую эффективность этих препаратов, во многих странах, включая Узбекистан, фиксируются случаи их неэффективности из-за появления устойчивых штаммов. Традиционные методы фенотипического тестирования требуют значительного времени, тогда как молекулярные технологии, в частности полногеномное секвенирование (WGS), позволяют в кратчайшие сроки установить наличие мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью. В условиях высокой эпидемической напряженности ранняя диагностика таких форм инфекции становится критически важной. Это позволяет своевременно скорректировать лечебные схемы, снизить риск трансмиссии и улучшить прогноз. Данное исследование направлено на системное изучение мутационного спектра, характерного для штаммов, устойчивых к новым препаратам, с целью интеграции WGS в клиническую практику диагностики и эпидемиологического надзора в Узбекистане.

### Цель:

Оценить мутационные особенности штаммов *M. tuberculosis*, резистентных к бедаквилину и деламамиду, с использованием полногеномного секвенирования, и выявить связи между генетическим профилем и географическим распространением резистентных форм.

### Материалы и методы

В исследование вошли 350 клинических изолятов *M. tuberculosis*, собранных от пациентов с подтвержденным мультирезистентным туберкулезом в 10 регионах Узбекистана. Диагностика устойчивости к бедаквилину и деламамиду проведена методом ВАСТЕС MGIT 960. Геномное секвенирование выполнено с использованием платформы Oxford Nanopore MinION. Анализ мутаций проводился в генах Rv0678, *atpE*, *ddn*, *fbiA*, *fbiC*. Для интерпретации данных использовались базы данных TB-Profiler и WHO-MDR catalog. Географическая сопоставимость оценивалась по месту выявления. Статистика обрабатывалась в R v.4.3.1, применялся логистический регрессионный анализ и кластеризация SNP-древ по методу максимального правдоподобия.

### Результаты

В 72% штаммов обнаружены мутации в *Rv0678*, связанные с устойчивостью к бедаквилину. Мутации в *ddn* выявлены у 40% образцов с фенотипической резистентностью к деламамиду. Генетический анализ показал высокую представленность Лам-фамильства (LAM) — 49%, и Центрально-Азиатского (CAS) — 31%. Новые потенциально значимые мутации найдены в *fbiC* у 18% образцов, ранее не зарегистрированные в международных базах. Установлена статистически значимая корреляция между мутациями и регионом выявления ( $p < 0.01$ ). Доля фенотипически устойчивых, но генетически «немых» штаммов составила 8%, что подчеркивает необходимость расширения панелей мутаций при NGS.

### Заключение

Полногеномное секвенирование показало высокую информативность в диагностике устойчивости *M. tuberculosis* к бедаквилину и деламамиду. Наиболее частые мутации были выявлены в *Rv0678* и *ddn*, однако также обнаружены новые потенциально значимые изменения в *fbiC*. Полученные данные подтверждают гетерогенность мутационного спектра в разных регионах Узбекистана, что важно учитывать при разработке региональных стратегий контроля. Ранняя молекулярная диагностика с использованием WGS позволит сократить время подбора эффективной терапии и ограничить распространение резистентных форм. Результаты данного исследования подтверждают необходимость внедрения генетического мониторинга в клиническую практику противотуберкулезных учреждений.

### References:

#### Используемая литература:

#### Foydalanilgan adabiyotlar:

1. Парпиева Н. Н. и др. Характеристика лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза у ВИЧ-инфицированных // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – Т. 88. – №. 5. – С. 101-102.
2. Сайфутдинов З. А. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ, УСТОЙЧИВЫХ К НОВЫМ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПРЕПАРАТАМ // Журнал гуманитарных и естественных наук. – 2023. – №. 5. – С. 191-193.
3. Сайфутдинов З. А. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ, УСТОЙЧИВЫХ К НОВЫМ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПРЕПАРАТАМ //

Журнал гуманитарных и естественных наук. – 2023. – №. 5. – С. 191-193.

4. Трауэр Дж. М. и др. Моделирование эффекта краткосрочного лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Каракалпакстане, Узбекистан //ВМС медицина. — 2016. — Т. 14. — С. 1-11.